

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2003 年 3 月 6 日 (06.03.2003)

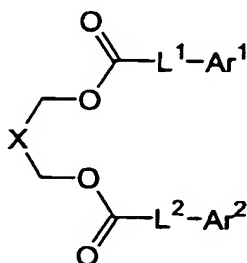
PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/018530 A1

- (51) 国際特許分類⁷: C07C 69/28, A61K 9/127, 49/04, 47/14, 47/24 県南足柄市中沼 2 1 0 番地 富士写真フイルム株式会社内 Kanagawa (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP02/08461 (74) 代理人: 特許業務法人特許事務所サイクス (SIKS & CO.); 〒104-0031 東京都中央区京橋一丁目 8 番 7 号 京橋日殖ビル 8 階 Tokyo (JP).
- (22) 国際出願日: 2002 年 8 月 22 日 (22.08.2002)
- (25) 国際出願の言語: 日本語 (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (26) 国際公開の言語: 日本語 (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (30) 優先権データ:
特願2001-253395 2001 年 8 月 23 日 (23.08.2001) JP
特願2002-182351 2002 年 6 月 24 日 (24.06.2002) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 富士写真フイルム株式会社 (FUJI PHOTO FILM CO., LTD.) [JP/JP]; 〒250-0193 神奈川県南足柄市中沼 2 1 0 番地 Kanagawa (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 高橋 和信 (TAKAHASHI, Kazunobu) [JP/JP]; 〒250-0193 神奈川県南足柄市中沼 2 1 0 番地 富士写真フイルム株式会社内 Kanagawa (JP). 北口 博司 (KITAGUCHI, Hiroshi) [JP/JP]; 〒250-0193 神奈川県南足柄市中沼 2 1 0 番地 富士写真フイルム株式会社内 Kanagawa (JP). 相川 和広 (AIKAWA, Kazuhiro) [JP/JP]; 〒250-0193 神奈川県
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: 1,3-GLYCERIDE COMPOUND HAVING TWO IODOPHENYL GROUPS

(54) 発明の名称: 二個のヨードフェニル基を有する 1, 3-グリセリド化合物



(I)

(57) Abstract: An iodine compound represented by the following general formula (I): (I) (wherein Ar¹ and Ar² each independently represents (un)substituted aryl having at least one iodine atom as a substituent; L¹ and L² each independently represents a divalent connecting group in which the main chain is composed of 7 or more atoms including at least one heteroatom; and X represents -CH(OH)- or -CO- or a salt of the compound. They are suitable for use as a liposome-containing iodine contrast medium for selectively imaging a disease focus.

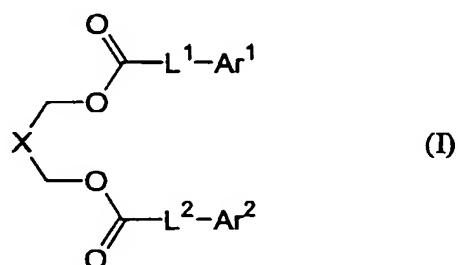
[続葉有]

WO 03/018530 A1



(57) 要約:

下記の一般式 (I) :



[式中、 Ar^1 及び Ar^2 はそれぞれ独立に少なくとも 1 個のヨウ素原子を置換基として有する置換又は無置換のアリール基を示し； L^1 及び L^2 はそれぞれ独立に主鎖が 7 個以上の原子からなり、該主鎖のうち少なくとも 1 個の原子がヘテロ原子である 2 価の連結基を示し； X は $-\text{CH}(\text{OH})-$ 又は $-\text{CO}-$ を示す] で表され、病巣を選択的に造影するためのリポソーム含有ヨード造影剤に適したヨード化合物又はその塩。

明 細 書

二個のヨードフェニル基を有する 1, 3-グリセリド化合物

技術分野

本発明は二個のヨードフェニル基を有する 1, 3-ジアシルグリセリド化合物に関する。また、本発明は、この化合物を膜構成成分として含むリポソーム及び該リポソームを含む X 線造影剤に関する。

背景技術

ヨード化合物を用いた X 線血管造影の分野では、水溶性のヨード造影剤を投与することにより血液の流れを造影し、その流れが滞っている箇所を発見する診断技術がある。この方法は、ヨード造影剤が血流中にあり、血管内部の血流の変化を検出する方法であるところから、ヨード造影剤が病巣細胞に局在する場合に比べて正常組織との区別がつけにくい。このため、通常この方法では狭窄が 50% 以上進んだ病巣しか検出することができず、虚血性疾患の発作が発症する前に病巣を検出することは困難である。

これとは別に、疎水性ヨード造影剤もしくは親水性造影剤を製剤化し、目的とする疾患部位に選択的に集積させる試みが報告されている(国際公開 W095/19186、同 W095/21631、同 W089/00812、英国特許第 867650 号、国際公開 W096/00089、同 W094/19025、同 W096/40615、同 W095/2295、同 W098/41239、同 W098/23297、同 W099/02193、同 W097/06132、米国特許第 4192859 号明細書、同 4567034 号明細書、同 4925649 号明細書、Pharm. Res., 6(12), 1011 (1989)、Pharm. Res., 16(3), 420 (1999), J. Pharm. Sci., 72(8), 898 (1983), Invest. Radiol., 18(3), 275 (1983))。例えば Pharm. Res., 6(12), 1011 (1989) には、疎水性化合物である Cholesteryl Iopanoate の油滴分散液を注射することにより、該ヨード化合物が実験動物の動脈硬化部位に集積することが開示されている。また、Pharm. Res.,

16(3), 420 (1999)には、Cholesteryl Iopanoate をアセチルLDLに取り込ませて投与することによって該ヨード化合物が実験動物の動脈硬化部位に集積することが開示されている。

また、J. Pharm. Sci. 72(8), 898 (1983)には、Cholesteryl Iopanoate の油滴分散液を注射することによる肝臓や脾臓のX線造影の例が開示されている。米国特許第 4567034 号明細書には、diatrizoic acid のエステル体をリポソームに封入し、肝臓や脾臓の選択的造影を行う方法が報告されている。国際公開 W096/28414、同 W096/00089 には血管プールやリンパ系をイメージ化するための造影剤が開示されている。しかしながら、これらの製剤方法は、血管疾患を選択的に造影する目的のためには、効率および選択性ともに十分でなく、X線照射により血管疾患を画像化した例も報告されていない。

一方、2個の3-アミノ-2, 4, 6-トリヨードフェニル基を含むアルキルカルボン酸と飽和／不飽和脂肪酸からなるトリグリセリド化合物を、油滴分散 (Lipid Emulsion) や Tween20 分散物として製剤化し、肝臓や Blood-pool の造影を目的として用いる方法が報告されている (Radiology 216(3), 865 (2000); Invest. Radiol., 35(3), 158 (2000); 国際公開 W098/46275; J. Pharm. Sci., 85(9), 908 (1996); Pharm. Res., 13(6), 875 (1996); 国際公開 W095/31181; J. Med. Chem., 38(4), 636 (1995); Invest. Radiol., 29(SUPPL. 2), S284 (1994); 国際公開 W094/19025; 米国特許第 4873075 号; Appl. Radiol. Isot., 37(8), 907 (1986); J. Med. Chem., 29(12), 2457 (1986))。

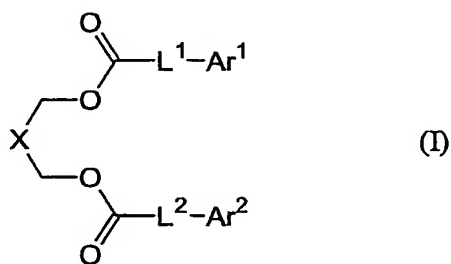
国際公開 W001/93918 においては、疎水性、かつ加水分解抵抗性の放射性ヨード造影剤をマイクロエマルジョン製剤化、もしくはアセチルLDLに取り込ませて実験動物に投与して、動脈硬化巣部位を放射性造影する例が開示されている。また、上述の Cholesteryl Iopanoate も生体内で分解されず、生体臓器、特に肝臓に蓄積することが報告されている [J. Med. Chem., 25, 1500 (1982)]。このような化合物の性質は生体内に長期留まることを示しており、例えば、X線造影剤のような診断への用途を考えた場合には好ましい性質とはいえない。

化合物の観点からは、上記の米国特許第 4873075 号及び J. Med. Chem., 29(12), 2457 (1986) に、2 個の 3-アミノ-2, 4, 6-トリヨードフェニル基を含むアルキルカルボン酸からなるジアシル-1, 3-グリセリド化合物およびその酸化物についての記載がある。しかし、合成中間体としての使用以外の用途は示されていない。

発明の開示

本発明の課題は、病巣を選択的に造影するためのリポソーム含有ヨード造影剤に適したヨード化合物を提供することである。本発明者等は上記の課題を解決すべく研究を行った結果、二個のヨードフェニル基を有する 1, 3-ジアシルグリセリン誘導体及びその 2 位酸化体が X 線造影剤としてのリポソームの構成成分として優れた性質を有しており、この化合物を含むリポソームを用いて X 線造影することにより血管疾患の病巣を選択的に造影できることを見出した。また、同時にこの化合物が造影後に肝臓で代謝され、体内に蓄積しない性質を有することも見出した。本発明は上記の知見を基にして完成された。

すなわち、本発明は、下記の一般式 (I)：



[式中、 Ar^1 及び Ar^2 はそれぞれ独立に少なくとも 1 個のヨウ素原子を置換基として有する置換又は無置換のアリール基を示し； L^1 及び L^2 はそれぞれ独立に主鎖が 7 個以上の原子からなり、該主鎖のうち少なくとも 1 個の原子がヘテロ原子である 2 価の連結基を示し；X は $-\text{CH}(\text{OH})-$ 又は $-\text{CO}-$ を示す] で表される化合物又はその塩を提供するものである。この発明の好ましい態様によれば、X が $-\text{CH}(\text{OH})-$ である上記の化合物又はその塩； Ar^1 及び Ar^2 がそ

れぞれ独立に少なくとも 3 個のヨウ素原子を置換基として有するフェニル基である上記の化合物又はその塩が提供される。

別の観点からは、上記一般式 (I) で表される化合物又はその塩を膜構成成分として含むリポソームが本発明により提供される。この発明の好ましい態様によれば、ホスファチジルコリン及びホスファチジルセリンの組み合わせを膜構成成分として含む上記のリポソームが提供される。また、上記のリポソームの製造のための上記一般式 (I) で表される化合物の使用も本発明により提供される。

また、本発明により、上記のリポソームを含む X 線造影剤が提供される。この発明の好ましい態様によれば、血管疾患の造影に用いる上記の X 線造影剤；泡沫化マクロファージの影響で異常増殖した血管平滑筋細胞の造影に用いる上記の X 線造影剤；マクロファージが局在化する組織又は疾患部位の造影に用いる上記の X 線造影剤；マクロファージが局在化する組織が肝臓、脾臓、肺胞、リンパ節、リンパ管、及び腎臓上皮からなる群から選ばれる上記の X 線造影剤；及びマクロファージが局在化する疾患部位が腫瘍、炎症部位、及び感染部位からなる群から選ばれる上記の X 線造影剤が提供される。

また、上記 X 線造影剤の製造のための上記の化合物又はその塩の使用；X 線造影法であって、上記の化合物を膜構成成分として含むリポソームをヒトを含む哺乳類動物に投与した後に X 線を照射する工程を含む方法；血管疾患の病巣の造影方法であって、上記の化合物を膜構成成分として含むリポソームをヒトを含む哺乳類動物に投与した後に X 線を照射する工程を含む方法が本発明により提供される。

さらに、少なくとも 1 つのヨード原子が放射性同位体である上記の化合物又はその塩を膜構成成分として含むリポソーム、及び該リポソームを含むシンチグラフィ造影剤が本発明により提供される。この発明の好ましい態様によれば、泡沫化マクロファージの影響で異常増殖した血管平滑筋細胞の造影に用いる上記のシンチグラフィ造影剤；マクロファージが局在化する組織又は疾患部位の造影に用いる上記のシンチグラフィ造影剤；造影対象の組織が血管、肝臓、脾臓、

肺胞、リンパ節、リンパ管、及び腎臓上皮からなる群から選ばれる上記のシンチグラフィ造影剤；腫瘍、動脈硬化巣、炎症部位、及び感染部位からなる群から選ばれる疾患部位の造影に用いる上記のシンチグラフィ造影剤が提供される。

また、上記シンチグラフィ造影剤の製造のための上記の化合物又はその塩の使用；シンチグラフィ造影法であって、上記の化合物を膜構成成分として含むリポソームをヒトを含む哺乳類動物に投与した後に該リポソームが発生する放射線を検出する工程を含む方法；血管疾患の病巣の造影方法であって、上記の化合物を膜構成成分として含むリポソームをヒトを含む哺乳類動物に投与した後に該リポソームが発生する放射線を検出する工程を含む方法が本発明により提供される。

図面の簡単な説明

第1図は、本発明の化合物（化合物1-1-3）を含むリポソーム製剤を用いてラット動脈硬化巣のX線撮影を行った結果の写真を示す。

第2図は、本発明の化合物（化合物1-13-3）を含むリポソーム製剤を用いてラット動脈硬化巣のX線撮影を行った結果の写真を示す。

発明を実施するための最良の形態

本明細書において、ある官能基について「置換又は無置換」又は「置換基を有していてもよい」という場合には、その官能基が1又は2以上の置換基を有する場合があることを示しているが、特に言及しない場合には、結合する置換基の個数、置換位置、及び種類は特に限定されない。ある官能基が2個以上の置換基を有する場合には、それらは同一でも異なってもよい。本明細書において、ある官能基が置換基を有する場合、置換基の例としては、ハロゲン原子（本明細書において「ハロゲン原子」という場合にはフッ素、塩素、臭素、又はヨウ素のいずれでもよい）、アルキル基（本明細書において「アルキル基」という場合には、直鎖状、分岐鎖状、環状、又はそれらの組み合わせのいずれでもよく、環状アル

キル基にはビシクロアルキル基などの多環性アルキル基を含む。アルキル部分を含む他の置換基のアルキル部分についても同様である)、アルケニル基(シクロアルケニル基、ビシクロアルケニル基を含む)、アルキニル基、アリール基、ヘテロ環基、シアノ基、ヒドロキシル基、ニトロ基、カルボキシル基、アルコキシ基、アリールオキシ基、シリルオキシ基、ヘテロ環オキシ基、アシルオキシ基、カルバモイルオキシ基、アルコキシカルボニルオキシ基、アリールオキシカルボニルオキシ基、アミノ基(アニリノ基を含む)、アシルアミノ基、アミノカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アリールオキシカルボニルアミノ基、スルファモイルアミノ基、アルキル及びアリールスルホニルアミノ基、メルカプト基、アルキルチオ基、アリールチオ基、ヘテロ環チオ基、スルファモイル基、スルホ基、アルキル及びアリールスルフィニル基、アルキル及びアリールスルホニル基、アシル基、アリールオキシカルボニル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、アリール及びヘテロ環アゾ基、イミド基、ホスフィノ基、ホスフィニル基、ホスフィニルオキシ基、ホスフィニルアミノ基、シリル基が挙げられる。

$A r^1$ 及び $A r^2$ が示す少なくとも1つのヨウ素原子で置換されたアリール基において、アリール環上のヨウ素原子の個数は2個以上であることが好ましく、3個以上である場合が特に好ましい。ヨウ素原子の個数の上限は特に限定されないが、通常は5個以下である。 $A r^1$ 及び $A r^2$ が示すアリール基の種類は特に限定されないが、アントラセン基、ナフタレン基、又はフェニル基などが好ましく、フェニル基が最も好ましい。 $A r^1$ 及び $A r^2$ がモノ又はジヨードフェニル基を表す場合、ベンゼン環上におけるヨウ素原子の置換位置は特に規定されない。 $A r^1$ 及び $A r^2$ がトリヨードフェニル基を表す場合、ベンゼン環上における3個のヨウ素原子の置換位置は特に規定されないが、例えば「2, 4, 6位」、「2, 3, 5位」、「3, 4, 5位」置換が好ましく、より好ましくは「2, 4, 6位」、「2, 3, 5位」置換であり、なかでも「2, 4, 6位」置換が最も好ましい。

$A r^1$ 及び $A r^2$ が示すアリール基は環上に置換基を有していてもよい。環上に

存在する置換基の種類、個数、置換位置は特に限定されない。該アリール環が置換基を有する場合、好ましい置換基の例としては、ハロゲン原子、アルキル基、シアノ基、ヒドロキシル基、アルコキシ基、アミノ基、アシルアミノ基、アシル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基が挙げられる。また、 A_r^1 及び A_r^2 が示すアリール環がヨウ素原子以外の置換基を有しない場合も好ましい。

L^1 及び L^2 は主鎖中に少なくとも1個のヘテロ原子（本明細書において「ヘテロ原子」という場合には、窒素原子、酸素原子、硫黄原子などの炭素原子以外の任意の原子を意味する）を有し、主鎖が7個以上の原子で構成される二価の連結基を表す。本明細書において「主鎖」とは $-O-CO-$ と A_r で表される基の間を最小個数で結ぶ原子群を意味する。該連結基は飽和の基であってもよいが、不飽和結合を含んでいてもよい。主鎖中のヘテロ原子の個数については特に規定されないが5個以下であることが好ましく、より好ましくは3個以下であり、1個であるときに最も好ましい。主鎖中のヘテロ原子の位置についても特に規定されないが、ヘテロ原子の個数が1個であるときは、 A_r 基から5原子以内であることが好ましい。該連結基は、ヘテロ原子と隣接する炭素原子を含む官能基を部分構造として含んでいてもよい。連結基中に含まれる不飽和部分及び／又はヘテロ原子を含む官能基としては、例えば、アルケニル基、アルキニル基、エステル基（カルボン酸エステル、炭酸エステル、スルホン酸エステル、スルフィン酸エステルを含む）、アミド基（カルボン酸アミド、ウレタン、スルホン酸アミド、スルフィン酸アミドを含む）、エーテル基、チオエーテル基、ジスルフィド基、アミノ基、イミド基などがあげられる。上記の官能基はさらに置換基を有していても良く、これらの置換基は L^1 及び L^2 にそれぞれ複数個存在してもよい。複数個存在する場合には、それらは同一でも異なってもよい。

L^1 及び L^2 で表される二価の連結基の部分構造として、好ましくはアルケニル基、エステル基、アミド基、エーテル基、チオエーテル基、ジスルフィド基又はアミノ基であり、さらに好ましくはアルケニル基、エステル基、エーテル基であ

る。主鎖中に含まれるヘテロ原子は酸素原子又は硫黄原子が好ましく、酸素原子がもっとも好ましい。L¹及びL²の炭素数は7～30が好ましく、10～25がより好ましく、最も好ましくは10～20である。L¹及びL²は置換基を有していてもよい。置換基を有する場合、ハロゲン原子又はアルキル基が好ましい。また、無置換の場合も好ましい。

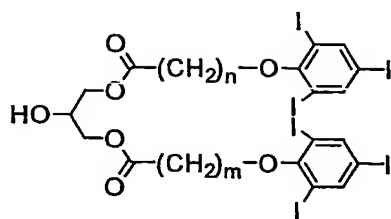
L¹及びL²の好ましい態様を以下に具体的に例示するが、本発明の化合物における連結基はこれらに限定されることはない。なお、以下の例ではいずれも右側に示した結合でA_r基と結合する。—(CH₂)_n—O—、—(CH₂)_m—S—CH₂—、—(CH₂)_m—(C=O)O—、—(CH₂)_m—(C=O)NH—、—(CH₂)_m—O(C=O)—、—(CH₂)_m—NH(C=O)—、—(CH₂)_s—NH(C=O)—(CH₂)₂—O—、—CH₂—CH=CH—(CH₂)_t—O—、—(CH₂)_m—CH(CH₃)—O—[nは10から20の任意の整数を表し；mは9から19の任意の整数を表し；sは8から18の任意の整数を表し；tは7から17の任意の整数を表す]上記一般式(I)においてXは—CH(OH)—又は—CO—を示すが、—CH(OH)—であることが好ましい。

本発明の化合物のうちXが—C(OH)—の化合物は1個の不斉炭素を有しており、また、本発明の化合物は置換基の種類によってはさらに1以上の不斉炭素を有する場合があることから、不斉炭素に基づく光学活性体又はジアステレオ異性体などの立体異性体が存在する場合がある。不斉炭素に基づく光学活性体及びラセミ体純粋な形態の任意の立体異性体、任意の立体異性体の混合物、ラセミ体などは、いずれも本発明の範囲に包含される。また、本発明の化合物はオレフィン性の二重結合を有する場合があるが、その配置はE又はZのいずれであってもよく、両者の混合物として存在していてもよい。本発明の化合物は互変異性体として存在する場合もあるが、任意の互変異性体、又はそれらの混合物は本発明の範囲に包含される。さらに本発明の化合物は置換基の種類によっては塩を形成する場合があり、遊離形態の化合物又は塩の形態の化合物が水和物又は溶媒和物を形成する場合もあるが、このような場合も本発明の範囲に包含される。

以下に本発明の化合物の好ましい例を示すが、本発明の化合物はこれらの例に

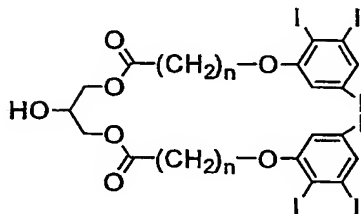
限定されることはない。

(1-1)



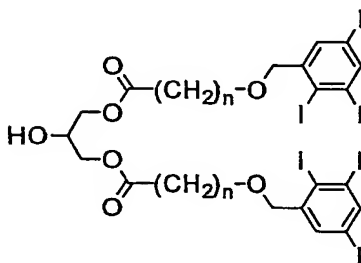
1 : n=m=6 11 : n=m=18
 2 : n=m=8 12 : n=m=20
 3 : n=m=10 13 : n=m=25
 4 : n=m=11 14 : n=m=30
 5 : n=m=12 15 : n=10,
 m=14
 6 : n=m=13
 7 : n=m=14
 8 : n=m=15
 9 : n=m=16
 10 : n=m=17

(1-2)



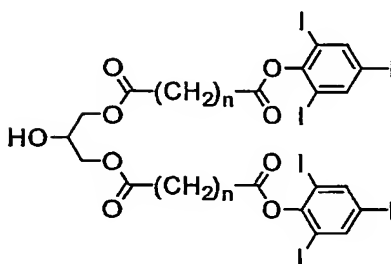
1 : n=6
 2 : n=10
 3 : n=12
 4 : n=14
 5 : n=16
 6 : n=18
 7 : n=20

(1-3)



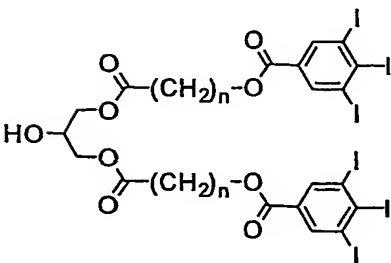
1 : n=5
 2 : n=9
 3 : n=11
 4 : n=13
 5 : n=15
 6 : n=17
 7 : n=19

(1-4)



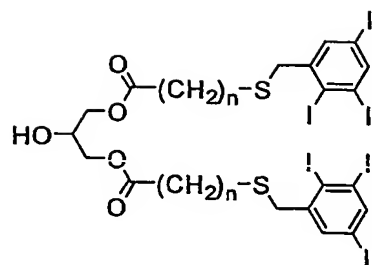
1 : n=5
 2 : n=9
 3 : n=11
 4 : n=13
 5 : n=14
 6 : n=15
 7 : n=17
 8 : n=19

(1-5)



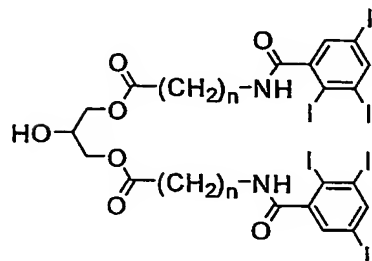
1 : n=5
 2 : n=9
 3 : n=11
 4 : n=13
 5 : n=15
 6 : n=17
 7 : n=19

(1-6)



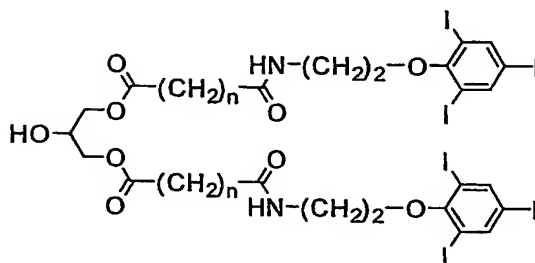
1 : n=5
 2 : n=9
 3 : n=11
 4 : n=13
 5 : n=15
 6 : n=17
 7 : n=19

(1-7)



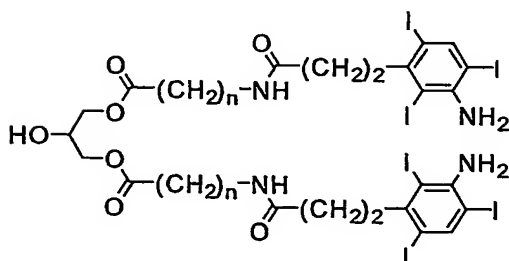
1 : n=5
 2 : n=9
 3 : n=11
 4 : n=13
 5 : n=15
 6 : n=17
 7 : n=19

(1-8)



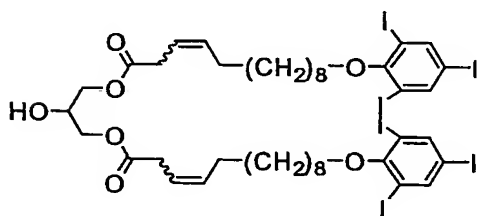
1 : n=2
 2 : n=6
 3 : n=8
 4 : n=10
 5 : n=12
 6 : n=14
 7 : n=16

(1-9)

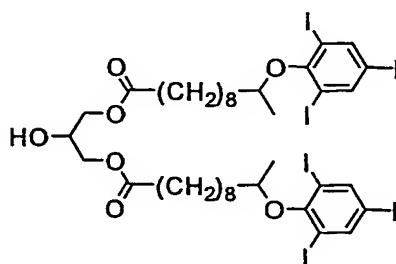


1 : n=3
 2 : n=7
 3 : n=9
 4 : n=11
 5 : n=13
 6 : n=16
 7 : n=17

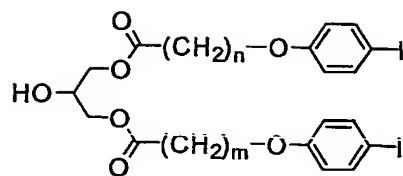
(1-10)



(1-11)

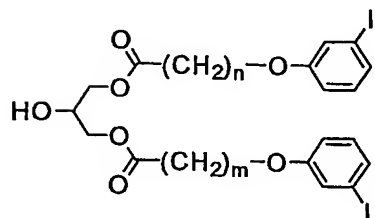


(1-12)



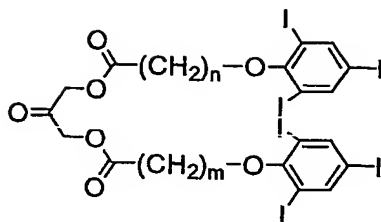
- | | |
|-------------|-------------|
| 1 : n=m=6 | 11 : n=m=18 |
| 2 : n=m=8 | 12 : n=m=20 |
| 3 : n=m=10 | 13 : n=m=25 |
| 4 : n=m=11 | 14 : n=m=30 |
| 5 : n=m=12 | 15 : n=10, |
| 6 : n=m=13 | m=14 |
| 7 : n=m=14 | |
| 8 : n=m=15 | |
| 9 : n=m=16 | |
| 10 : n=m=17 | |

(1-13)



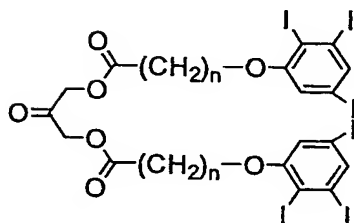
- | | |
|-------------|-------------|
| 1 : n=m=6 | 11 : n=m=18 |
| 2 : n=m=8 | 12 : n=m=20 |
| 3 : n=m=10 | 13 : n=m=25 |
| 4 : n=m=11 | 14 : n=m=30 |
| 5 : n=m=12 | 15 : n=10, |
| 6 : n=m=13 | m=14 |
| 7 : n=m=14 | |
| 8 : n=m=15 | |
| 9 : n=m=16 | |
| 10 : n=m=17 | |

(2-1)



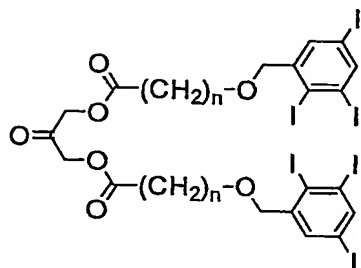
1 : n=m=6 11 : n=m=18
 2 : n=m=8 12 : n=m=20
 3 : n=m=10 13 : n=m=25
 4 : n=m=11 14 : n=m=30
 5 : n=m=12 15 : n=10,
 6 : n=m=13 m=14
 7 : n=m=14
 8 : n=m=15
 9 : n=m=16
 10 : n=m=17

(2-2)



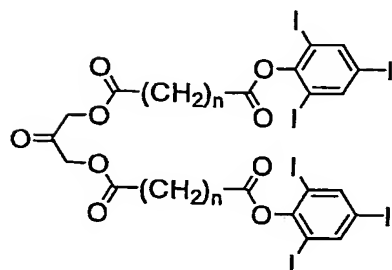
1 : n=6
 2 : n=10
 3 : n=12
 4 : n=14
 5 : n=16
 6 : n=18
 7 : n=20

(2-3)



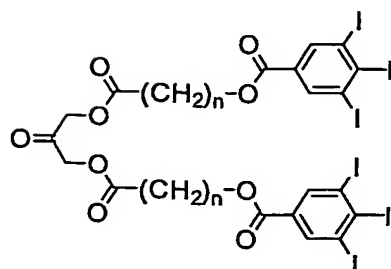
1 : n=5
 2 : n=9
 3 : n=11
 4 : n=13
 5 : n=15
 6 : n=17
 7 : n=19

(2-4)



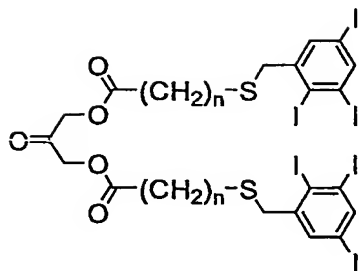
1 : n=5
 2 : n=9
 3 : n=11
 4 : n=13
 5 : n=14
 6 : n=15
 7 : n=17
 8 : n=19

(2-5)



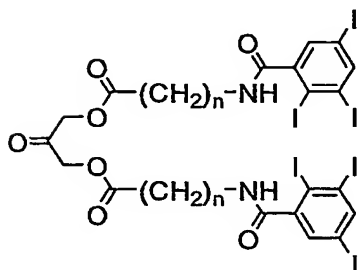
1 : n=5
 2 : n=9
 3 : n=11
 4 : n=13
 5 : n=15
 6 : n=17
 7 : n=19

(2-6)



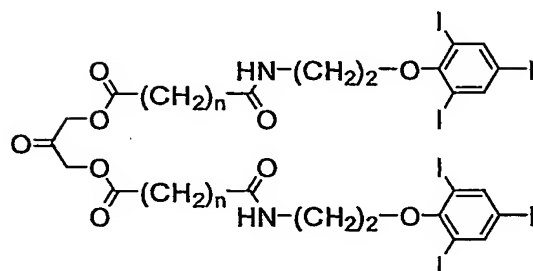
1 : n=5
 2 : n=9
 3 : n=11
 4 : n=13
 5 : n=15
 6 : n=17
 7 : n=19

(2-7)



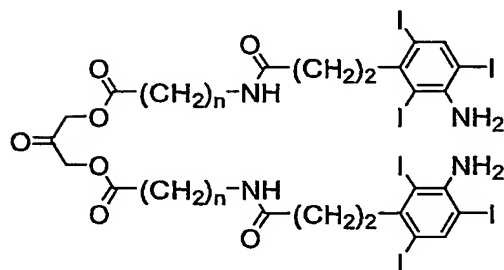
1 : n=5
 2 : n=9
 3 : n=11
 4 : n=13
 5 : n=15
 6 : n=17
 7 : n=19

(2-8)



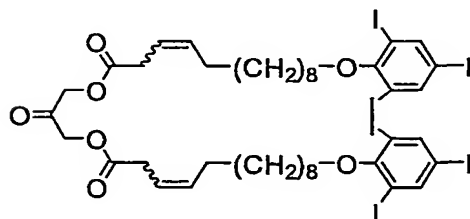
1 : n=2
 2 : n=6
 3 : n=8
 4 : n=10
 5 : n=12
 6 : n=14
 7 : n=16

(2-9)

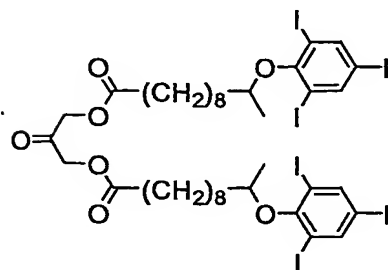


1 : n=3
 2 : n=7
 3 : n=9
 4 : n=11
 5 : n=13
 6 : n=16
 7 : n=17

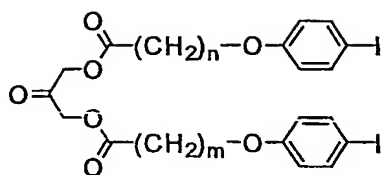
(2-10)



(2-11)

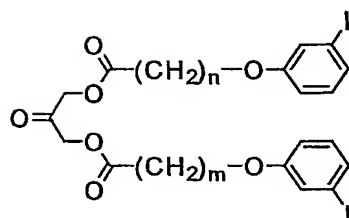


(2-12)



- | | |
|-------------|-------------|
| 1 : n=m=6 | 11 : n=m=18 |
| 2 : n=m=8 | 12 : n=m=20 |
| 3 : n=m=10 | 13 : n=m=25 |
| 4 : n=m=11 | 14 : n=m=30 |
| 5 : n=m=12 | 15 : n=10, |
| 6 : n=m=13 | m=14 |
| 7 : n=m=14 | |
| 8 : n=m=15 | |
| 9 : n=m=16 | |
| 10 : n=m=17 | |

(2-13)



- | | |
|-------------|-------------|
| 1 : n=m=6 | 11 : n=m=18 |
| 2 : n=m=8 | 12 : n=m=20 |
| 3 : n=m=10 | 13 : n=m=25 |
| 4 : n=m=11 | 14 : n=m=30 |
| 5 : n=m=12 | 15 : n=10, |
| 6 : n=m=13 | m=14 |
| 7 : n=m=14 | |
| 8 : n=m=15 | |
| 9 : n=m=16 | |
| 10 : n=m=17 | |

本発明の一般式(I)で表される化合物の一般的な合成法について説明するが、本発明の化合物の合成法はこれらに限定されるものではない。本発明の化合物の部分構造であるヨードフェニル基、とりわけトリヨードフェニル基に関する合成原料としては、通常市販されているものを使用してもよく、あるいは用途に応じて適宜合成してもよい。市販品としては、例えば2,4,6-トリヨードフェノールや安息香酸誘導体(例えば、3-amino-2,4,6-triiodobenzoic acid, acetrizoic acid, iopipamide, diatrizoic acid, histodenz, 5-amino-2,4,6-triiodoisophthalic acid, 2,3,5-triiodobenzoic acid, tetraiodo-2-sulfobenzoic acid)、ヨードパン酸(iopanoic acid)、iophenoxic acidなどを用いることができる。合成により入手する場合には、例えばRichard C. Larock 著、Comprehensive organic transformations (VCH)に記載の方法により、芳香環上にヨード原子を導入し、原料として用いることができる。

上記のトリヨードフェニル誘導体は通常、部分構造として水酸基やアミノ基、チオール基、カルボキシル基等を含む場合があるが、これらの官能基と二価カルボン酸、ハロゲン化脂肪酸、ヒドロキシ脂肪酸等をエーテル連結/エステル

連結／アミノ連結／アミド連結等を介して縮合し、トリヨードフェニル基を有するカルボン酸として合成中間体として用いることもできる。これらの工程では、必要な場合には保護基を用いることもできるが、この場合の保護基とは、例えば、T. W. Green & P. G. M. Wuts 著、Protecting groups in organic synthesis (John Wiley & sonc, inc.) に記載のものを適宜選択して用いることができる。二価カルボン酸としては、例えば、ドデカン二酸、テトラデカン二酸、ドコサンサン二酸、4,4'-ジチオジブタン酸が挙げられ、ハロゲン化脂肪酸としては、例えば、12-ブロモドデカン酸、16-ブロモヘキサデカン酸が挙げられ、ヒドロキシ脂肪酸としては、例えば、10-ヒドロキシデカン酸、12-ヒドロキシドデカン酸、12-ヒドロキシステアリン酸等が挙げられるが、二価カルボン酸はこれらに限定されるものではない。

本発明の化合物は L^1 及び L^2 が示す二価の連結基として任意の長さのアルキレン鎖を有することができるが、適当な合成原料が存在しない場合には、適宜の原料化合物を用いて合成的に調製することができる。その合成法は、例えば、Wittig 反応や Barbier-Wieland 分解、Arndt-Eistert 合成、アセチリドを用いる方法（例えば、Tetrahedron Lett. 35, 9501 (1994) に記載の方法を参照することができる）、クロロ蟻酸エステルを用いる方法（例えば、Synthesis 427 (1986) に記載された方法など）、マロン酸ジエチルを用いる方法（例えば、Arch. Pharm. (Weinheim) 328, 271 (1995) に記載された方法など）等が挙げられるが、これらの方法は1例であり、これらに限定されるものではない。

トリヨードフェニル基を有するカルボン酸を、例えば J. Med. Chem., 29(12), 2457 (1986) に記載の方法により本発明の化合物に誘導することができる。また、例えば、グリセルアルデヒド、2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-メタノール、等のグリセリン誘導体より、段階的にエステル化、脱保護／還元、エステル化を行うことによっても、本発明の化合物を合成することができる。

本発明の化合物はリポソームの膜構成成分として用いることができ、該リポソームはX線造影剤の有効成分として利用できる。本発明の化合物を含むリポソーム

ムにおいて、本発明の化合物の含有量は、膜構成成分の全質量に対して10から90質量%程度、好ましくは10から80質量%、さらに好ましくは20から80質量%である。本発明の化合物は膜構成成分として1種類を用いてもよいが、2種類以上を組み合わせて用いてもよい。

リポソーム膜を構成する他の成分としては、リポソームの製造に通常用いられている脂質化合物をいずれも用いることが可能である。例えば、*Biochim. Biophys. Acta*, 150(4), 44 (1982)、*Adv. in Lipid. Res.*, 16(1) 1 (1978)、“RESEARCH IN LIPOSOMES” (P. Machy, L. Leserman 著、John Libbey EUROTEXT 社)、「リポソーム」(野島、砂本、井上編、南江堂)等に記載されている。脂質化合物としてはリン脂質が好ましく、特に好ましいのはホスファチルジルコリン(PC)類である。ホスファチジルコリン類の好ましい例としては、eggPC、ジミリストリルPC(DMPC)、ジパルミトイルPC(DPPC)、ジステアロイルPC(DSPC)、ジオレイルPC(DOPC)等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

本発明の好ましい態様では、リポソームの膜構成成分として、ホスファチジルコリン及びホスファチジルセリン(PS)からなる群から選ばれるリン脂質を用いることができ、より好ましい態様では両者を組み合わせて用いることができる。ホスファチジルセリンとしては、ホスファチジルコリンの好ましい例として挙げたリン脂質と同様の脂質部位を有する化合物が挙げられる。ホスファチジルコリンとホスファチジルセリンとを組み合わせて用いる場合、PCとPSの好ましい使用モル比はPC:PS=90:10から10:90の間であり、さらに好ましくは、30:70から70:30の間である。

本発明のリポソームの別の好ましい態様によると、膜構成成分として、ホスファチジルコリンとホスファチジルセリンとを含み、さらにリン酸ジアルキルエステルを含むリポソームが挙げられる。リン酸ジアルキルエステルのジアルキルエステルを構成する2個のアルキル基は同一であることが好ましく、それぞれのアルキル基の炭素数は6以上であり、10以上が好ましく、12以上がさらに好ましい。アルキル基の炭素数の上限は特に限定されないが、一般的には24個以下

である。好ましいリン酸ジアルキルエステルの例としては、ジラウリルフォスフェート、ジミリスチルフォスフェート、ジセチルフォスフェート等が挙げられるが、これに限定されることはない。この態様において、ホスファチジルコリン及びホスファチジルセリンの合計質量に対するリン酸ジアルキルエステルの好ましい使用量は1から50質量%までであり、好ましくは1から30質量%であり、さらに好ましくは1から20質量%である。

ホスファチジルコリン、ホスファチジルセリン、リン酸ジアルキルエステル、及び本発明の化合物を膜構成成分として含むリポソームにおいて、上記成分の好ましい質量比はPC : PS : リン酸ジアルキルエステル : 本発明の化合物が5 ~ 40質量% : 5 ~ 40質量% : 1 ~ 10質量% : 15 ~ 80質量%の間で選択することができる。

本発明のリポソームの構成成分は上記4者に限定されず、他の成分を加えることができる。その例としては、コレステロール、コレステロールエステル、スフィンゴミエリン、FEBS Lett. 223, 42 (1987); Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 85, 6949 (1988)等に記載のモノシアルガングリオシド GM1 誘導体、Chem. Lett., 2145 (1989); Biochim. Biophys. Acta, 1148, 77 (1992)等に記載のグルクロン酸誘導体、Biochim. Biophys. Acta, 1029, 91 (1990); FEBS Lett., 268, 235 (1990)等に記載のポリエチレングリコール誘導体が挙げられるが、これに限られるものではない。

本発明のリポソームは、当該分野で公知のいかなる方法でもって作成できる。作成法の例としては、先に挙げたリポソームの総説成書類の他、Ann. Rev. Biophys. Bioeng., 9, 467 (1980)、“Liposomes” (M. J. Ostro 編, MARCELL DEKKER, INC.)等に記載されている。具体例としては、超音波処理法、エタノール注入法、フレンチプレス法、エーテル注入法、コール酸法、カルシウム融合法、凍結融解法、逆相蒸発法等が挙げられるが、これに限られるものではない。本発明のリポソームのサイズは、上記の方法で作成できるサイズのいずれであっても構わないが、通常は平均が400 nm以下であり、200 nm以下が好ましい。リポソームの構造は

特に限定されず、ユニラメラ又はマルチラメラのいずれでもよい。また、リポソームの内部に適宜の薬物や他の造影剤の1種又は2種以上を配合することも可能である。

本発明のリポソームは造影剤、好ましくはX線造影剤として用いることができる。本発明の造影剤は、好ましくは非経口的に投与することができ、より好ましくは静脈内投与することができる。例えば、注射剤や点滴剤などの形態の製剤を凍結乾燥形態の粉末状組成物として提供し、用時に水又は他の適当な媒体（例えば生理食塩水、ブドウ糖輸液、緩衝液など）に溶解ないし再懸濁して用いることができる。本発明のリポソームをX線造影剤として用いる場合、投与量は該リポソームのヨード含有量が従来のX線造影剤のヨード含有量と同程度になるように適宜決定することが可能である。

いかなる特定の理論に拘泥するわけではないが、動脈硬化、もしくはPTCA後の再狭窄等の血管疾患においては、血管の中膜を形成する血管平滑筋細胞が異常増殖をおこすと同時に内膜に遊走し、血流路を狭くすることが知られている。正常の血管平滑筋細胞が異常増殖を始めるトリガーはまだ完全に明らかにされていないが、マクロファージの内膜への遊走と泡沫化が重要な要因であることが知られており、その後に血管平滑細胞がフェノタイプ変換（収縮型から合成型）をおこすことが報告されている。

本発明のリポソームを用いると、泡沫化マクロファージの影響で異常増殖した血管平滑筋細胞に対して本発明のヨード化合物を選択的に取りこませることができる。本発明のリポソームを用いると、公知技術であるサスペンション又はオイルエマルジョンを用いる場合と比べて、より多くのヨード化合物を血管平滑筋細胞に集積させることが可能である。この結果、本発明のリポソームを用いると、病巣と非疾患部位の血管平滑筋細胞との間でコントラストの高いX線造影が可能である。従って、本発明の造影剤は、特に血管疾患の造影に好適に使用でき、例えば、動脈硬化巣やPTCA後の再狭窄等の造影を行うことができる。

また、例えばJ. Biol. Chem., 265, 5226 (1990)に記載されているように、リ

ン脂質よりなるリポソーム、特に PC と PS から形成されるリポソームが、スカベンジャーレセプターを介してマクロファージに集積しやすいことが知られている。従って本発明のリポソームを使用することにより、本発明のヨード化合物をマクロファージが局在化している組織又は疾患部位に集積させることができる。本発明のリポソームを用いると、公知技術であるサスペンション又はオイルエマルジョンを用いる場合に比べて、より多くのヨード化合物をマクロファージに集積させることが可能である。

マクロファージの局在化が認められ、本発明の方法で好適に造影可能な組織としては、例えば、血管、肝臓、肺胞、リンパ節、リンパ管、腎臓上皮を挙げることができる。また、ある種の疾患においては、疾患部位にはマクロファージが集積していることが知られている。こうした疾患としては、腫瘍、動脈硬化、炎症、感染等を挙げることができる。従って、本発明のリポソームを用いることにより、これらの疾患部位を特定することができる。特に、アテローム性動脈硬化病変の初期過程において、スカベンジャーレセプターを介して変性 LDL を大量に取り込んだ泡沫化マクロファージが集積していることが知られており (Am. J. Pathol., 103, 181(1981)、Annu. Rev. Biochem., 52, 223(1983))、このマクロファージに本発明のリポソームを集積化させて X 線造影をすることにより、他の手段では困難な動脈硬化初期病変の位置を特定することが可能である。

本発明のリポソームを用いた造影方法は特に限定されない。例えば、通常の X 線造影剤を用いた造影方法と同様にして X 線を照射することにより造影を行うことができる。また、ヨードの放射線同位体を含む本発明の化合物を用いてリポソームを形成し、該リポソームをシンチグラフィ用造影剤として用いることにより、核医学的方法による造影を行うことも可能である。ヨードの放射性同位体は特に限定されないが、好ましい例としては ^{122}I 、 ^{123}I 、 ^{125}I および ^{131}I が挙げられ、特に好ましい例としては ^{123}I および ^{125}I を挙げることができる。放射性ラベル化合物の合成は、対応する非ラベル化合物を合成した後に、Appl. Radiat. Isot., 37(8), 907 (1986) 等に記載されている既知の方法で実施することができる。疎水

性化合物がトリヨードベンゼン誘導体である場合、同一ベンゼン環上の3個のヨード原子のうち少なくとも1個が放射線同位体化されていることが好ましい。好ましくは2個以上が放射線同位体化されていることであり、最も好ましいのは3個が同一の放射線同位体でラベル化されていることである。

実施例

以下、実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明の範囲は下記の実施例に限定されることはない。実施例中の化合物番号は、上記の好ましい化合物として示した化合物の番号に対応させてある。実施例中の化合物の構造はNMRスペクトルにより確認した。

例1

ヘキサデカン二酸 10.0g と 2,4,6-トリヨードフェノール 8.3g、N,N-ジメチルアミノピリジン 0.2g をジクロロメタン 200mL に加え、さらにエチルジメチルアミノプロピルカルボジイミド 4.0g を加えて、室温で1日攪拌した。不溶物を濾別した後、得られた濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。ヘキサデカン二酸モノ 2,4,6-トリヨードフェニルを 3.9g (収率 30%) で得た。ヘプタデカン二酸より、ヘキサデカン二酸モノ 2,4,6-トリヨードフェニルと同様の手法でヘプタデカン二酸モノ 2,4,6-トリヨードフェニルを得た。

12-ブロモドデカン酸 4.8g と 2,4,6-トリヨードフェノール 9.1g をエタノール 70mL に加え、還流して溶解させた。水酸化カリウム 2.2g を加えてさらに12時間攪拌を続けた。得られた沈殿を濾別、エタノールで洗浄した後、クロロホルムと1規定塩酸を加えて、クロロホルムで2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、除媒し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して 12-(2,4,6-トリヨードフェノキシ)ドデカン酸を 7.0g (収率 60%) 得た。

16-ブロモヘキサデカン酸より、12-(2,4,6-トリヨードフェノキシ)ドデカン

酸の合成法と同様に 16- (2, 4, 6-トリヨードフェノキシ) ヘキサデカン酸を合成した。

7-ブロモヘプタン酸エチル 4.7g と 2, 4, 6-トリヨードフェノール 2.4g をジメチルホルムアミド (DMF) 20mL に加え、炭酸カリウム 2.1g を加えて室温で 1 日攪拌した。水を加えて酢酸エチルで 2 回抽出し、有機層を 3 回水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、除媒した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して 7- (2, 4, 6-トリヨードフェノキシ) ヘプタン酸エチルを 6.0g (収率 96%) 得た。

7- (2, 4, 6-トリヨードフェノキシ) ヘプタン酸エチル 4.0g を 95% エタノール 30mL に加え、還流して溶解した後、水酸化ナトリウム 0.5g を加えてさらに 1.5 時間還流を続けた。得られた結晶を濾別、エタノールで洗浄した後、ジクロロメタンと 1 規定塩酸を加えて、ジクロロメタンで 2 回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、除媒し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して 7- (2, 4, 6-トリヨードフェノキシ) ヘプタン酸を 3.4g (収率 90%) 得た。

11-ブロモウンデカン酸メチルより、7- (2, 4, 6-トリヨードフェノキシ) ヘプタン酸と同様の手法で 11- (2, 4, 6-トリヨードフェノキシ) ウンデカン酸を得た。

9-ヒドロキシノナン酸メチル 2.1g とピリジン 1.8g をジクロロメタン 20mL に加え、0℃で攪拌し、メタンスルホニルクロリド 1.3mL を加えて、徐々に室温まで昇温し、1 日攪拌した。水を加えた後、ジクロロメタンで 2 回抽出し、得られた有機層を 1 規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、除媒し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して 9- (メタンスルホニルオキシ) ノナン酸メチルを 2.1g (収率 68%) 得た。

9- (メタンスルホニルオキシ) ノナン酸メチルを用いて、7- (2, 4, 6-トリヨードフェノキシ) ヘプタン酸と同様の手法で 9- (2, 4, 6-トリヨードフェノキシ) ノナン酸を得た。

15-ペンタデカラク トン 25.6g をメタノール 150mL に加え、さらに 28%ナトリウムメトキシド溶液を 50mL 加えて 3 時間還流した。1 規定塩酸を加えて酢酸エチルで 3 回抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、除媒した。15-ヒドロキシペンタデカン酸メチルを 28.5g (収率 98%) 得た。15-ヒドロキシペンタデカン酸メチルを用いて、9-(2, 4, 6-トリヨードフェノキシ)ノナン酸と同様の手法で 15-(2, 4, 6-トリヨードフェノキシ) ペンタデカン酸を得た。

トリデカン二酸を用いて、Synth. Commun., 17, 1339 (1987)に記載の方法に準拠して、トリデカン二酸モノメチルを得た。さらに、トリデカン二酸モノメチルを用いて、Aust. J. Chem., 48, 1893 (1995)に記載の方法に準拠して、13-ヒドロキシトリデカン酸メチルを得た。

13-ヒドロキシトリデカン酸メチルを用いて、9-(2, 4, 6-トリヨードフェノキシ)ノナン酸と同様の手法で 13-(2, 4, 6-トリヨードフェノキシ) トリデカン酸を得た。

テトラデカン二酸を用いて、13-(2, 4, 6-トリヨードフェノキシ) トリデカン酸と同様の手法で 14-(2, 4, 6-トリヨードフェノキシ) テトラデカン酸を得た。

エイコサン二酸を用いて、13-(2, 4, 6-トリヨードフェノキシ) トリデカン酸と同様の手法で 20-(2, 4, 6-トリヨードフェノキシ) エイコサン酸を得た。

15-(2, 4, 6-トリヨードフェノキシ)ペンタデカン酸とマロン酸ジエチルを用いて、Arch. Pharm. (Weinheim) 328, 271 (1995)の手法に準拠して 2 炭素増炭し、17-(2, 4, 6-トリヨードフェノキシ) ヘプタデカン酸を得た。

17-(2, 4, 6-トリヨードフェノキシ) ヘプタデカン酸を用いて、17-(2, 4, 6-トリヨードフェノキシ) ヘプタデカン酸と同様の手法で、19-(2, 4, 6-トリヨードフェノキシ) ナノデカン酸を得た。

19-(2, 4, 6-トリヨードフェノキシ) ナノデカン酸を用いて、17-(2, 4, 6-トリヨードフェノキシ) ヘプタデカン酸と同様の手法で、21-(2, 4, 6-トリヨードフェノキシ) ヘンエイコサン酸を得た。

化合物 1-1-1 ~ 化合物 1-1-12、化合物 1-4-4、化合物 1-4-5、
化合物 2-1-1 ~ 化合物 2-1-12、化合物 2-4-4、及び化合物 2-4-5
を J. Med. Chem., 29(12), 2457 (1986) に記載の方法により製造した。

化合物 1-1-1 :

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 8.04 (4H, s) 4.23-4.05 (5H, m) 3.93 (4H, t, $J = 6.4\text{Hz}$) 2.39 (4H, t, $J = 6.4\text{Hz}$) 1.90 (4H, quin, $J = 6.4\text{Hz}$) 1.70 (4H, quin, $J = 6.4\text{Hz}$) 1.64-1.52 (4H, m) 1.52-1.38 (4H, m)

化合物 1-1-2 :

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 8.04 (4H, s) 4.23-4.05 (5H, m) 3.93 (4H, t, $J = 6.4\text{Hz}$) 2.35 (4H, t, $J = 6.4\text{Hz}$) 1.90 (4H, quin, $J = 6.4\text{Hz}$) 1.70-1.58 (4H, m) 1.58-1.46 (4H, m) 1.46-1.30 (12H, m)

化合物 1-1-3 :

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 8.04 (4H, s) 4.23-4.05 (5H, m) 3.93 (4H, t, $J = 6.4\text{Hz}$) 2.35 (4H, t, $J = 6.4\text{Hz}$) 1.90 (4H, quin, $J = 6.4\text{Hz}$) 1.70-1.58 (4H, quin, $J = 6.4\text{Hz}$) 1.58-1.46 (4H, m) 1.46-1.30 (20H, m)

化合物 1-1-4 :

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 8.04 (4H, s) 4.23-4.05 (5H, m) 3.93 (4H, t, $J = 6.4\text{Hz}$) 2.35 (4H, t, $J = 6.4\text{Hz}$) 1.90 (4H, quin, $J = 6.4\text{Hz}$) 1.70-1.58 (4H, m) 1.58-1.46 (4H, m) 1.46-1.30 (24H, m)

化合物 1-1-5 :

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 8.04 (4H, s) 4.23-4.05 (5H, m) 3.93 (4H, t, $J = 6.4\text{Hz}$) 2.35 (4H, t, $J = 6.4\text{Hz}$) 1.90 (4H, quin, $J = 6.4\text{Hz}$) 1.70-1.58 (4H, quin, $J = 6.4\text{Hz}$) 1.58-1.46 (4H, m) 1.46-1.30 (28H, m)

化合物 1-1-6 :

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 8.04 (4H, s) 4.23-4.05 (5H, m) 3.93 (4H, t, $J = 6.4\text{Hz}$) 2.35 (4H, t, $J = 6.4\text{Hz}$) 1.90 (4H, quin, $J = 6.4\text{Hz}$) 1.70-1.58 (4H, m) 1.58-1.46 (4H, m) 1.46-1.30 (32H, m)

化合物 1-1-7 :

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 8.04 (4H, s) 4.23-4.050 (5H, m) 3.93 (4H, t, $J = 6.4\text{Hz}$) 2.35 (4H, t, $J = 6.4\text{Hz}$) 1.90 (4H, quin, $J = 6.4\text{Hz}$) 1.70-1.58 (4H, quin, $J = 6.4\text{Hz}$) 1.58-1.46 (4H, m) 1.46-1.30 (36H, m)

化合物 1-1-8 :

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 8.04 (4H, s) 4.23-4.05 (5H, m) 3.93 (4H, t, $J = 6.4\text{Hz}$) 2.35 (4H, t, $J = 6.4\text{Hz}$) 1.90 (4H, quin, $J = 6.4\text{Hz}$) 1.70-1.58 (4H, m) 1.58-1.46 (4H, m) 1.46-1.30 (40H, m)

化合物 1-1-9 :

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 8.04 (4H, s) 4.23-4.05 (5H, m) 3.93 (4H, t, $J = 6.4\text{Hz}$) 2.35 (4H, t, $J = 6.4\text{Hz}$) 1.90 (4H, quin, $J = 6.4\text{Hz}$) 1.70-1.58 (4H, m) 1.58-1.46 (4H, m) 1.46-1.30 (44H, m)

化合物 1-1-11 :

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 8.04 (4H, s) 4.23-4.05 (5H, m) 3.93 (4H, t, $J = 6.4\text{Hz}$) 2.35 (4H, t, $J = 6.4\text{Hz}$) 1.90 (4H, quin, $J = 6.4\text{Hz}$) 1.70-1.58 (4H, m) 1.58-1.46 (4H, m) 1.46-1.30 (52H, m)

化合物 1-1-12 :

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 8.04 (4H, s) 4.23-4.05 (5H, m) 3.93 (4H, t, $J = 6.4\text{Hz}$) 2.35 (4H, t, $J = 6.4\text{Hz}$) 1.90 (4H, quin, $J = 6.4\text{Hz}$) 1.70-1.58 (4H, m) 1.58-1.46 (4H, m) 1.46-1.30 (60H, m)

1-4-4 :

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 8.04 (4H, s) 4.23-4.05 (5H, m) 2.66 (4H, t, $J = 6.4\text{Hz}$) 2.35 (4H, t, $J = 6.4\text{Hz}$) 1.82 (4H, quin, $J = 6.4\text{Hz}$) 1.70-1.58 (4H, m) 1.58-1.46 (4H, m) 1.46-1.30 (32H, m)

1-4-5 :

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 8.04 (4H, s) 4.23-4.05 (5H, m) 2.66 (4H, t, $J = 6.4\text{Hz}$) 2.35 (4H, t, $J = 6.4\text{Hz}$) 1.82 (4H, quin, $J = 6.4\text{Hz}$) 1.70-1.58

(4H, m) 1.58-1.46 (4H, m) 1.46-1.30 (36H, m)

化合物 2-1-1 :

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ : 8.04 (4H, s) 4.78 (5H, m) 3.93 (4H, t, J = 6.4Hz)
2.39 (4H, t, J = 6.4Hz) 1.90 (4H, quin, J = 6.4Hz) 1.73 (4H, quin, J = 6.4Hz)
1.64-1.52 (4H, m) 1.52-1.38 (4H, m)

化合物 2-1-2 :

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ : 8.04 (4H, s) 4.78 (4H, s) 3.93 (4H, t, J = 6.4Hz) 2.42 (4H, t, J = 6.4Hz) 1.90 (4H, quin, J = 6.4Hz) 1.72-1.60 (4H, m) 1.60-1.46 (4H, m) 1.46-1.30 (12H, m)

化合物 2-1-3 :

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ : 8.04 (4H, s) 4.78 (4H, s) 3.93 (4H, t, J = 6.4Hz) 2.42 (4H, t, J = 6.4Hz) 1.90 (4H, quin, J = 6.4Hz) 1.72-1.60 (4H, m) 1.60-1.46 (4H, m) 1.46-1.30 (20H, m)

化合物 2-1-4 :

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ : 8.04 (4H, s) 4.78 (4H, s) 3.93 (4H, t, J = 6.4Hz) 2.42 (4H, t, J = 6.4Hz) 1.90 (4H, quin, J = 6.4Hz) 1.72-1.60 (4H, m) 1.60-1.46 (4H, m) 1.46-1.30 (24H, m)

化合物 2-1-5 :

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ : 8.04 (4H, s) 4.78 (4H, s) 3.93 (4H, t, J = 6.4Hz) 2.42 (4H, t, J = 6.4Hz) 1.90 (4H, quin, J = 6.4Hz) 1.72-1.60 (4H, m) 1.60-1.46 (4H, m) 1.46-1.30 (28H, m)

化合物 2-1-6 :

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ : 8.04 (4H, s) 4.78 (4H, s) 3.93 (4H, t, J = 6.4Hz) 2.42 (4H, t, J = 6.4Hz) 1.90 (4H, quin, J = 6.4Hz) 1.72-1.60 (4H, m) 1.60-1.46 (4H, m) 1.46-1.30 (32H, m)

化合物 2-1-7 :

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ : 8.04 (4H, s) 4.78 (4H, s) 3.93 (4H, t, J = 6.4Hz)

2.42 (4H, t, J = 6.4Hz) 1.90 (4H, quin, J = 6.4Hz) 1.72-1.60 (4H, m)
1.60-1.46 (4H, m) 1.46-1.30 (36H, m)

化合物 2-1-8 :

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ : 8.04 (4H, s) 4.78 (4H, s) 3.93 (4H, t, J = 6.4Hz)
2.42 (4H, t, J = 6.4Hz) 1.90 (4H, quin, J = 6.4Hz) 1.72-1.60 (4H, m)
1.60-1.46 (4H, m) 1.46-1.30 (40H, m)

化合物 2-1-9 :

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ : 8.04 (4H, s) 4.78 (4H, s) 3.93 (4H, t, J = 6.4Hz)
2.42 (4H, t, J = 6.4Hz) 1.90 (4H, quin, J = 6.4Hz) 1.72-1.60 (4H, m)
1.60-1.46 (4H, m) 1.46-1.30 (44H, m)

化合物 2-1-11 :

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ : 8.04 (4H, s) 4.78 (4H, s) 3.93 (4H, t, J = 6.4Hz)
2.42 (4H, t, J = 6.4Hz) 1.90 (4H, quin, J = 6.4Hz) 1.72-1.60 (4H, m)
1.60-1.46 (4H, m) 1.46-1.30 (52H, m)

化合物 2-1-12 :

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ : 8.04 (4H, s) 4.78 (4H, s) 3.93 (4H, t, J = 6.4Hz)
2.42 (4H, t, J = 6.4Hz) 1.90 (4H, quin, J = 6.4Hz) 1.72-1.60 (4H, m)
1.60-1.46 (4H, m) 1.46-1.30 (60H, m)

2-4-4 :

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ : 8.04 (4H, s) 4.78 (4H, s) 2.68 (4H, t, J = 6.4Hz)
2.32 (4H, t, J = 6.4Hz) 1.80 (4H, quin, J = 6.4Hz) 1.72-1.53 (4H, m)
1.53-1.18 (36H, m)

2-4-5 :

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ : 8.04 (4H, s) 4.78 (4H, s) 2.68 (4H, t, J = 6.4Hz)
2.32 (4H, t, J = 6.4Hz) 1.80 (4H, quin, J = 6.4Hz) 1.72-1.53 (4H, m)
1.53-1.18 (40H, m) 1.46-1.30 (36H, m)

試験例 1 : 血管平滑筋細胞におけるヨード原子の取り込み量

下記に示した割合でジ・パルミトイル PC (フナコシ社製、No. 1201-41-0225)、ジ・パルミトイル PS (フナコシ社製、No. 1201-42-0237) を J. Med. Chem., 25 (12), 1500 (1982) 記載の方法で、本発明のヨード化合物とナス型フラスコ内でクロロホルムに溶解して均一溶液とした後、溶媒を減圧で留去してフラスコ底面に薄膜を形成した。この薄膜を真空で乾燥後、0.9%生理食塩水 (光製薬社製、No512) を適当量加え、超音波照射 (Branson 社製、No. 3542 プローブ型発振器、0.1mW) を氷冷下 5 分実施することにより、均一なりポソーム分散液を得た。得られた分散液の粒径を WBC アナライザー (日本光電社製、A-1042) で測定した結果、粒子径は 40 から 65nm であった。この方法により調製した下記リポソーム製剤を日本国特許、特願 2001-018573 号明細書に記載の血管平滑筋細胞とマクロファージとの混合培養系に添加し、37℃、5%CO₂ で 24 時間培養した後、血管平滑筋細胞に取り込まれたヨード化合物を定量した。このように本発明の化合物は効率よく血管平滑筋細胞に取り込まれ、X線造影剤のためのリポソームの構成脂質として優れた性質を有することが明らかである。

表 1

取り込み量

PC 50nmol + PS 50nmol + 1-1-3 150nmol	42.8×10 ⁻³ nmol/μg protein
PC 50nmol + PS 50nmol + 1-1-5 150nmol	43.7×10 ⁻³ nmol/μg protein
PC 50nmol + PS 50nmol + 1-1-7 150nmol	52.1×10 ⁻³ nmol/μg protein
PC 50nmol + PS 50nmol + 2-1-3 75nmol	36.3×10 ⁻³ nmol/μg protein
PC 50nmol + PS 50nmol + 2-1-7 75nmol	39.6×10 ⁻³ nmol/μg protein
PC 50nmol + PS 50nmol + 1-13-3 150nmol	40.1×10 ⁻³ nmol/μg protein

試験例 2 : ラット動脈硬化巣の X 線撮影

Invest. radiol. 18, 275 (1985) の方法に従い、ラット大動脈に動脈硬化巣を

形成させた。動脈硬化巣を形成したラットに前出で調製した 1-1-3 及び 1-13-3 のリポソーム製剤 200mg/kg を頸静脈より慎重に投与した。投与 5 分後、X 線撮影により明瞭な動脈硬化巣の造影写真が得られた。その結果を第 1 図～第 2 図に示す。

試験例 3 : マウス 3 日間連続投与毒性試験 試験方法

I C R マウス雄 6 週齢（日本チャールスリバー）を購入し、1 週間の検疫期間の後、クリーン動物舎内（空調：ヘパフィルター クラス 1000、室温：20℃～24℃ 湿度：35%～60%）で 1 週間馴化した。その後、MTD 値を求めるため、尾静脈よりリポソーム製剤を投与した。リポソーム製剤は、生理食塩水（光製薬社製）又はグルコース溶液（大塚製薬社製）のいずれかを溶媒として投与した。次に求められた MTD 値をもとに、その 1/2 量を 3 日間、尾静脈より 3 日間連続で投与した（n = 3 匹とする）。症状観察は各投与後 6 時間までとし、投与終了後剖検を行ない、主要臓器について所見を取ったところ、異常は認められなかった。

表 2

化合物：MTD (mg/kg)

1-1-1 : 800mg/kg	1-1-3 : 800mg/kg	1-1-4 : 1000mg/kg
1-1-5 : 800mg/kg	1-1-7 : 800mg/kg	1-1-8 : 800mg/kg
1-1-9 : 1000mg/kg	1-12-3 : 800mg/kg	1-13-3 : 1000mg/kg
2-1-1 : 800mg/kg	2-1-4 : 1000mg/kg	2-1-8 : 1000mg/kg

試験例 4 : S 9 の作製及び分解試験

S D ラット雄 6 週齢（日本チャールスリバー社製）を購入し 1 週間馴化した。1 週間馴化後、体重を測定し、断頭放血した。肝臓を摘出し、冷却した 0.15M KCl で 3 回洗浄した。洗浄後、肝臓の湿重量を測定し、その重量の 3 倍の冷却した

0.15M KCl を加え、ホモジナイザーに移した。氷冷中でホモジネイトし、その後、ホモジネイトを 9000g で 10 分間冷却遠心した。この上清を S 9 と呼び、 -80°C 以下で保存した。

保存してある S 9 を、流水中で溶解した。溶解した S 9 0.1ml に、0.4M MgCl_2 0.02ml、1.65M KCl 0.02ml、0.2M Na リン酸緩衝液 (pH 7.4) 0.5ml を加え、グルコース 6 リン酸 (オリエンタル酵母社製)、NADPH (オリエンタル酵母社製)、NADH (オリエンタル酵母社製) を $4\mu\text{M}$ になる様に添加し蒸留水を加え、全量を 1ml とした (これを S 9 Mix と呼ぶ)。S 9 Mix 1ml に被験物質を $5\mu\text{g/ml}$ になる様添加し、 37°C で往復振盪した。S 9 Mix 中の被験物質 (未変化体) を経時で HPLC を用い測定した。なお、被験物質は DMSO (和光純薬社製) にて予め溶解した。結果には、S9Mix に添加直後の未変化体量を 100 とし、30 分後の未変化体量をその百分率に直して表記した。本発明の化合物は S 9 分解試験において効率的に分解されることが明らかであり、X線造影剤のためのリポソームの構成脂質として優れた性質を有することが明らかである。

表 3

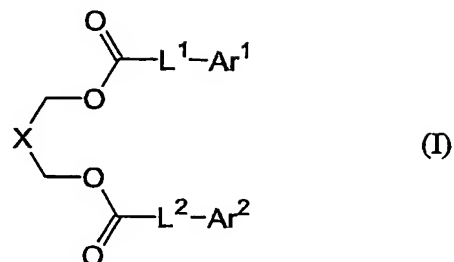
1-1-1 : 10%	1-1-2 : 0%	1-1-4 : 10%
1-1-5 : 0%	1-1-6 : 0%	1-1-9 : 0%
1-1-11 : 0%	1-4-4 : 20%	1-4-5 : 10%
1-12-3 : 10%	1-13-3 : 0%	2-1-1 : 0%
2-1-2 : 20%	2-1-4 : 10%	2-1-8 : 20%
2-1-9 : 0%	2-12-3 : 0%	2-13-3 : 0%

産業上の利用可能性

本発明の化合物は、X線造影剤及びシンチグラフィ造影剤のためのリポソームの膜構成成分として優れた性質を有しており、この化合物を含むリポソームを用いてX線造影することにより血管疾患の病巣などを選択的に造影できる。

請求の範囲

1. 下記的一般式 (I) :



[式中、 Ar^1 及び Ar^2 はそれぞれ独立に少なくとも1個のヨウ素原子を置換基として有する置換又は無置換のアリール基を示し； L^1 及び L^2 はそれぞれ独立に主鎖が7個以上の原子からなり、該主鎖のうち少なくとも1個の原子がヘテロ原子である2価の連結基を示し；Xは ---CH(OH)--- 又は ---CO--- を示す]

で表される化合物又はその塩。

2. Xが ---CH(OH)--- である請求の範囲第1項に記載の化合物又はその塩。

3. Ar^1 及び Ar^2 がそれぞれ独立に少なくとも3個のヨウ素原子を置換基として有するフェニル基である請求の範囲第1項又は第2項に記載の化合物又はその塩。

4. 請求の範囲第1項ないし第3項のいずれか1項に記載の化合物又はその塩を膜構成成分として含むリポソーム。

5. ホスファチジルコリン及びホスファチジルセリンの組み合わせを膜構成成分として含む請求の範囲第4項に記載のリポソーム。

6. 請求の範囲第4項又は第5項に記載のリポソームを含むX線造影剤。

7. 血管疾患の造影に用いるための請求の範囲第6項に記載のX線造影剤。

8. 泡沫化マクロファージの影響で異常増殖した血管平滑筋細胞の造影に用いる請求の範囲第6項に記載のX線造影剤。

9. マクロファージが局在化する組織又は疾患部位の造影のための請求の範囲第6項に記載のX線造影剤。

10. マクロファージが局在化する組織が肝臓、脾臓、肺胞、リンパ節、リンパ管、及び腎臓上皮からなる群から選ばれる請求の範囲第6項に記載のX線造影剤。
11. マクロファージが局在化する疾患部位が腫瘍、炎症部位、及び感染部位からなる群から選ばれる請求の範囲第6項に記載のX線造影剤。
12. 少なくとも1つのヨード原子が放射性同位体である請求の範囲第1項ないし第3項のいずれか1項に記載の化合物を膜構成成分として含むリポソーム。
13. 請求の範囲第12項に記載のリポソームを含むシンチグラフィ造影剤。
14. 泡沫化マクロファージの影響で異常増殖した血管平滑筋細胞の造影に用いる請求の範囲第13項に記載のシンチグラフィ造影剤。
15. マクロファージが局在化している組織又は疾患部位の造影に用いるための請求の範囲第13項に記載のシンチグラフィ造影剤。
16. 対象とする組織が血管、肝臓、脾臓、肺胞、リンパ節、リンパ管、及び腎臓上皮からなる群から選ばれる請求の範囲第13項に記載のシンチグラフィ造影剤。
17. 腫瘍、動脈硬化、炎症、及び感染からなる群から選ばれる疾患部位の造影に用いるための請求の範囲第13項に記載のシンチグラフィ造影剤。

第 1 図



BEST AVAILABLE COPY

第2図



BEST AVAILABLE COPY

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/08461

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07C69/28, A61K9/127, 49/04, 47/14, 47/24

According to international Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07C69/28, A61K9/127, 49/04, 47/14, 47/24

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4873075 A (The University of Michigan), 10 October, 1989 (10.10.89), & US 4957729 A & US 5093042 A	1-17
P, A	WO 01/93918 A2 (Genesis Group Inc.), 13 December, 2001 (13.12.01), (Family: none)	1-17

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
03 December, 2002 (03.12.02)

Date of mailing of the international search report
17 December, 2002 (17.12.02)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07C69/28, A61K9/127, 49/04, 47/14, 47/24

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07C69/28, A61K9/127, 49/04, 47/14, 47/24

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN)

REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	US 4873075 A (THE UNIVERSITY OF MICHIGAN) 1989.10.10 & US 4957729 A & US 5093042 A	1 ~ 17
PA	WO 01/93918 A2 (GENESIS GROUP INC.) 2001.12.13 (ファミリーなし)	1 ~ 17

☐ C欄の続きにも文献が列举されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

03.12.02

国際調査報告の発送日

17.12.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

星野紹英印

4H

8217

電話番号 03-3581-1101 内線 3443